

Paweł Rogalski

Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, Białystok

Kandydoza przewodu pokarmowego — fakty i mity

Candidiasis of gastrointestinal tract — the facts and myths

STRESZCZENIE

Chociaż znanych jest ponad 150 gatunków grzybów z rodzaju *Candida*, jedynie 9 z nich uznaje się za patogeny często występujące u człowieka. Bezobjawowa kolonizacja grzybami z tego rodzaju jest powszechnym zjawiskiem. W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat *Candida* stały się jednymi z poważniejszych patogenów zdolnymi do wywoływania za-

równy powierzchownych infekcji, jak i głębokich zakażeń u ludzi. Czynniki wirulencji oraz ryzyka powierzchownych i inwazyjnych zakażeń różnią się istotnie, w związku z tym powierzchowne infekcje skóry i błon śluzowych rzadko prowadzą do zakażeń układowych.

Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 3, 87–97**Słowa kluczowe:** *Candida*, kandydoza, przewód pokarmowy

ABSTRACT

Even though there are more than 150 species of *Candida*, only nine are regarded as frequent pathogens for humans. Asymptomatic colonization with *Candida* spp. is common. Within a few decades, *Candida* species have progressed from infrequent pathogens to important human patho-

gens causing a wide spectrum of superficial and deep disease. Pathogenic and risk factors for superficial and invasive candidiasis are markedly different; hence infection of the skin and mucous membranes uncommonly results in systemic disease.

Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 3, 87–97**Key words:** *Candida*, candidiasis, GI tract

WSTĘP

Pierwsze opisy zmian odpowiadających pleśniawkom jamy ustnej pochodzą z czasów Hipokratesa, ale dopiero w latach 40. XIX wieku wykazano, że czynnikiem odpowiedzialnym za ich wywołanie jest grzyb pierwotnie określony nazwą *Oidium albicans* (nazwę *Candida albicans* utworzył Berkhout w 1923 r.). W 1860 roku Zenker jako pierwszy opisał przypadek głębokiej kandydozy. Uważa się, że szerokie stosowanie antybiotyków, które rozpoczęło się w latach 40. ubiegłego wieku, jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za pojawienie się wcześniej nie opisywanych form

kandydozy i znaczny wzrost ogólnej częstości jej występowania. Niezależnymi czynnikami odpowiedzialnymi za taki stan rzeczy są: rozwój transplantologii i zaawansowanych technik intensywnej terapii oraz wzrost częstości zakażeń wirusem zespołu nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) [1].

EPIDEMIOLOGIA KANDYDOZ

Zarówno *C. albicans*, jak i gatunki NAC (*nonalbicans Candida*) występują powszechnie w środowisku naturalnym. Większość zakażeń ma charakter endogenny, gdyż pierwotnym

Adres do korespondencji:

Lek. Paweł Rogalski
Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych UM
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a,
15–276 Białystok
tel.: (85) 746 82 34
faks: (85) 746 85 06
e-mail: progalsky@gmail.com

źródłem zakażenia bywa najczęściej przewód pokarmowy. Możliwa jest również transmisja z człowieka na człowieka oraz zakażenie szczepami występującymi w środowisku szpitalnym. W ostatnich latach notuje się rosnącą liczbę kandydoz uogólnionych, w których przyczyną zakażenia jest stosowanie cewników wewnątrznaczyniowych [2]. *Candida albicans* jest obecnie najczęstszym grzybiczym patogenem występującym u człowieka oraz najczęstszą przyczyną powierzchownych grzybiczych infekcji błon śluzowych przewodu pokarmowego i głębokich, układowych zakażeń. Kandydemia stanowi czwartą pod względem częstości występowania przyczynę szpitalnych zakażeń krwi w Stanach Zjednoczonych i wiąże się ze śmiertelnością sięgającą 25% [3, 4]. Niepokojący jest fakt utrzymywania się od kilku lat stałego poziomu śmiertelności w przebiegu inwazyjnych kandydoz, mimo wprowadzenia nowych grup leków [5].

PATOGENNOŚĆ GRZYBÓW Z RODZAJU *CANDIDA*

Candida są drożdżakami co oznacza, że najczęściej występują w formie jednokomórkowej, w postaci małych (4–6 μm), cienkościennych, owalnych komórek; rozmnażają się głównie bezpłciowo, przez pączkowanie. Większość z nich jest zdolna do wytwarzania pseudostrzępek i strzępek. Rodzaj *Candida* obejmuje około 150 gatunków, ale tylko 9 z nich uznaje się za patogenne dla człowieka. W ostatnich latach, poza *C. albicans* w praktyce klinicznej coraz częściej wykrywa się gatunki NAC, między innymi *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, cechujące się opornością na wiele z dotychczas stosowanych leków przeciwgrzybiczych. Wszystkie chorobotwórcze dla ludzi gatunki są zaliczane również do komensali człowieka, występując szczególnie licznie w jamie ustnej, jelitach, pochwie i na skórze. Mogą być one wyhodowane z próbek kału nawet u 80% zdrowych osób [6]. Regulacja ilości drożdżaków w jelicie przebiega najprawdopodobniej w podobny sposób jak regulacja ilości bakterii [7]. Wykazano, że przyczyną wzmożonej kolonizacji jest niedawno przebyta antybiotykoterapia, natomiast stosowanie diety bogatej w cukry proste nie ma prawdopodobnie wpływu na ilość drożdżaków w jelicie [8]. *Candida albicans* zawiera 178 antygenów, co może tłumaczyć potencjalną obecność krzyżowych reakcji immunologicznych z antygenami innych drożdżaków

i pleśni, a nawet antygenami ludzkich tkanek [9]. Niektóre szczepy *Candida* wytwarzają gliotoksynę, która może zaburzać funkcjonowanie neutrofilów [10]. Wśród innych czynników wirulencji *Candida* wymienia się między innymi wytwarzanie proteaz i fosfolipaz, oporność na działanie peptydów pochodzących z płytek krwi (*platelet derived microbicidal peptides*), wytwarzanie integryn przypominających ludzkie, zmienność budowy morfologicznej, właściwości hydrofobowe i zdolność do adhezji (m.in. do komórek nabłonków, fibronektyny, limfocytów, a także przedmiotów z polietylenu i akrylu) [1].

ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA NA ZAKAŻENIE *CANDIDA*

Pierwszą linią obrony, na jaką napotykałyby grzyby po przeniknięciu poprzez uszkodzone nabłonki do głębszych tkanek, stanowią granulocyty, posiadające zdolność niszczenia strzępek rzekomych i blastosporów. Poza granulocytami w nieswoistej odpowiedzi immunologicznej przeciwko grzybom z rodzaju *Candida* biorą udział monocyty, eozynofile, komórki dendrytyczne, makrofagi, komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego i płytki krwi. W wewnątrzkomórkowe niszczenie komórek grzybów są zaangażowane: układ mieloperoksydazy, nadtlenek wodoru, układ anionów nadtlennych i chymotrypsynopodobne białka kationowe zwiększające przepuszczalność błony komórkowej grzybów. Komórki endotelium i komórki nabłonkowe mają zdolność pochłaniania blastosporów, z kolei płytki krwi podlegają agregacji pod wpływem elementów składowych ściany komórkowej grzybów [1]. W ostatnich latach podkreśla się ważną rolę komórek dendrytycznych, posiadających zdolność prezentowania antygenów limfocytom T, jako elementów mogących odgrywać kluczową rolę w łączeniu wrodzonych i nabytych mechanizmów odporności. Komórki dendrytyczne w odpowiedzi na zakażenie grzybicze wytwarzają interleukinę (IL, *interleukin*) 12 i 23, powodując aktywację i różnicowanie natywnych limfocytów T. Aktywowane komórki Th1 wydzielają interferon- γ i IL-2, które z kolei stymulują komórki fagocytarne. W hamowaniu fagocytozy biorą zaś udział IL-4 i IL-10, wydzielane przez komórki Th-2, stymulowane przez IL-4, również pochodzącą z komórek dendrytycznych. W odpowiedzi immunologicznej przeciwko grzybom są zaangażowane również limfocyty B

i przeciwciała [1, 5]. Obecność opsonin surowiczych (m.in. immunoglobulin G) powoduje przyspieszenie wchłaniania *Candida* przez neutrofile. Do optymalnego przebiegu procesu opsonizacji blastosporów jest niezbędna obecność prawidłowo funkcjonującego układu dopełniacza [11].

CZYNNIKI RYZYKA I RODZAJE ZAKAŻEŃ WYWOŁYWANYCH PRZEZ *CANDIDA*

Z klinicznego punktu widzenia istotny jest podział kandydoz na infekcje powierzchowne (np. kandydoza jamy ustnej i gardła) i zakażenia inwazyjne (m.in. kandydemia, przewlekła rozsiana kandydoza wątrobowo-śledzionowa). Przebieg kliniczny kandydozy warunkują głównie czynniki zależne od gospodarza, a większość danych wskazujących na udział poszczególnych mechanizmów obronnych w odpowiedzi na zakażenie grzybicze pochodzi z badań klinicznych. I tak na przykład obserwacje pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*) i przewlekłą kandydozą śluzówkowo-skórną wskazują na kluczową rolę limfocytów w zapobieganiu powierzchniowym infekcjom (np. kandydoza jamy ustnej i przełyku) [12]. Do kandydozy powierzchniowej predysponuje również stosowanie inhibitorów pompy protonowej, wziewnych glukokortykosteroidów i cukrzyca [1]. Należy podkreślić fakt, że w tych grupach pacjentów mimo predyspozycji do występowania infekcji powierzchniowych, rzadko dochodzi do kandydoz inwazyjnych. Głównym czynnikiem tych drugich jest głęboka neutropenia. Inne czynniki predysponujące do rozwoju kandydoz głębokich w większości mają charakter jatrogenny. Wśród nich wymienia się stosowanie leków immunosupresyjnych, antybiotyków o szerokim spektrum działania, cewników wewnątrznaczyniowych, implantację protez z tworzyw sztucznych, niedawno przeżyty przeszczep narządowy oraz zabiegi chirurgiczne w obrębie jamy brzusznej. Do innych czynników ryzyka zakażeń inwazyjnych należą choroby nowotworowe, ciężkie oparzenia i ostre zapalenie trzustki [4, 13].

KANDYDOZA BŁON ŚLUZOWYCH PRZEWODU POKARMOWEGO

W przebiegu kandydozy błon śluzowych zmiany chorobowe lokalizują się w obrębie powierzchniowych warstw nabłonka i towarzyszy

szy im przewlekły proces zapalny. Najczęstszymi postaciami kandydozy błon śluzowych przewodu pokarmowego są kandydoza jamy ustnej i przełyku. Kandydoza żołądka i jelit występuje znacznie rzadziej. Do pewnego rozpoznania choroby jest wymagane badanie endoskopowe z pobraniem wycinków ze zmienionych chorobowo miejsc, pozwalające na uwidocznienie komórek grzyba wnikających do błony śluzowej [14]. W pewnych sytuacjach (np. kandydoza jamy ustnej i przełyku) za wystarczające do postawienia rozpoznania uznaje się wykazanie obecności strzępek i pseudostrzępek w badaniu wymazu szczoteczki pobranego z typowo wyglądających zmian chorobowych [15]. Posiew nie pozwala na odróżnienie kolonizacji od choroby, mimo to należy wykonać go zawsze w celu dokładnej identyfikacji gatunku grzyba.

Kandydoza jamy ustnej i gardła

Najpowszechniejszym czynnikiem etiologicznym kandydozy jamy ustnej i gardła jest *Candida albicans*. Najczęściej obserwowane zmiany patologiczne w przebiegu tej choroby to zaczerwienienie z białawymi płytkami i błonami rzekomymi na powierzchni błon śluzowych gardła, języka i dziąseł. Płytki dają się usunąć, odsłaniając zaczerwienioną, niekiedy nieznacznie krwawiącą błonę śluzową. W badaniu mikroskopowym wymazu pobranego ze zmienionych chorobowo miejsc oprócz blastosporów, strzępek i pseudostrzępek wytwarzanych przez *Candida* stwierdza się złuszczone komórki nabłonka, leukocyty, bakterie, keratynę, masy martwicze i resztki pokarmowe [16]. Z uwagi na różnorodność zmian patologicznych powstałych w przebiegu kandydozy jamy ustnej i gardła wyróżnia się kilka postaci klinicznych choroby. Najczęstszą formą jest opisana przez Lehnera ostra kandydoza rze-
komobłoniasta (wysiękowa) [16]. Postacie rzadziej występujące to przewlekłe zanikowe zapalenie jamy ustnej, ostre zanikowe zapalenie jamy ustnej, przewlekła kandydoza rozrostowa oraz zapalenie kącików ust. W sposób szczególny narażeni na występowanie kandydozy jamy ustnej są chorzy przyjmujący przewlekłe wziewne glukokortykosteroidy i pacjenci z AIDS. Zmiany utrzymujące się długo bądź nawracające mimo stosowanego leczenia mogą być wczesnym objawem AIDS lub przewlekłej kandydozy śluzówkowo-skórnej. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić zapalenie błony śluzowej o etiologii wirusowej,

bakteryjnej oraz spowodowane chemioterapią. Niekiedy kandydoza jamy ustnej i gardła towarzyszy zakażeniom wirusem opryszczki pospolitej (HSV, *herpes simplex virus*) oraz leukoplakii [4].

Kandydoza przełyku

Grzyby z rodzaju *Candida* stanowią najczęstszą przyczynę zakażeń przełyku. Zapalenie przełyku wywołane drożdżakiem *Candida albicans* daje charakterystyczny obraz endoskopowy, w postaci biało-żółtawych płytek na zaczerwienionej błonie śluzowej [4]. Znacznie rzadziej zapalenie przebiega z wytworzeniem owrzodzeń. Nasilenie zmian zapalnych, powstających w przebiegu kandydozy przełyku, określone jest według klasyfikacji Kodsiego (tab. 1). Zmiany patologiczne najczęściej lokalizują się w środkowej i dolnej części przełyku [4]. U pewnej części chorych kandydoza przełyku współwystępuje także z kandydozą jamy ustnej i gardła [4]. Uważa się, że do zakażenia przełyku może dochodzić w następstwie szerzenia się infekcji z jamy ustnej, przełyk może być również pierwotną lokalizacją kandydozy [15]. Do rzadkich powikłań choroby należą: krwawienie, perforacja, wytworzenie przetoki przełykowo-aortalnej bądź też rozsiew zakażenia. Charakterystycznymi objawami kandydozy przełyku są ból przy połykaniu (odynofagia) i dysfagia [1]. Rzadziej występuje samoistny ból zamostkowy czy ból w nadbrzuszu. Kandydozie przełyku rzadko towarzyszą objawy ogólne (np. gorączka). Do rozwoju zakażenia przełyku szczególnie predysponowani są pacjenci leczeni z powodu nowotworów układu limfatycznego i krwiotwórczego oraz chorzy z AIDS. Dodatkowymi czynnikami ryzyka kandydozy przełyku są stosowanie inhibitorów pompy protonowej oraz współistniejące choroby przełyku (np. achalazja) [18]. U nosicieli wirusa HIV kandy-

doza przełyku może być pierwszym objawem AIDS [4]. W diagnostyce różnicowej kandydozy przełyku należy uwzględnić ciężkie reflukso-we zapalenie przełyku, infekcję HSV, wirus cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*), zapalenie polekowe (*pill esophagitis*) oraz zapalenie po przebytej radioterapii [4].

Kandydoza żołądka i jelit

Gatunki z rodzaju *Candida*, mimo ich naturalnego występowania w przewodzie pokarmowym, rzadko są przyczyną grzybicy żołądka czy jelit. *Candida* występują powszechnie w żołądku zdrowych osób, nie wywołując żadnych zmian chorobowych. U immunokompetentnych pacjentów z owrzodzeniami lub nadżerkami błony śluzowej żołądka grzyby te mogą je kolonizować, nie wpływając jednak na proces gojenia. Zakażenia grzybicze prawie zawsze mają charakter wtórny do wcześniej istniejących w żołądku zmian patologicznych i najczęściej dotyczą pacjentów z chorobami nowotworowymi [19]. W przebiegu kandydozy żołądka i jelit najczęściej stwierdza się owrzodzenia, rzadziej występują powierzchowne nadżerki, białawe płytki bądź błony rzekome. W obrębie dwunastnicy i jelita czczego niekiedy stwierdza się również pogrubienie fałdów błony śluzowej. Zmiany chorobowe zlokalizowane w obrębie jelita cienkiego i grubego mają podobny wygląd, porównywalna jest również częstość ich występowania w tych częściach jelita. Objawy kliniczne z reguły są niespecyficzne. Należą do nich biegunka, nudności, wymioty, wzdęcia i bóle brzucha oraz krwawienie z przewodu pokarmowego [1, 19].

Kandydoza skóry okolicy odbytu

Grzyby z rodzaju *Candida* stanowią częstą przyczynę świądu odbytu. Zakażenia w tej lo-

Tabela 1. Klasyfikacja kandydozy przełyku według Kodsiego [17]

Stopień I	Stopień II
Nieliczne, drobne (≤ 2 mm) zmiany plamiste, białe i uwypuklone z przekrwieniem błony śluzowej, bez owrzodzeń i obrzęku	Mnogie, uniesione zmiany plamiste, o średnicy > 2 mm, z obrzękiem i przekrwieniem; nie stwierdza się owrzodzeń
Stopień III	Stopień IV
Zmiany plamiste linijne lub guzkowe z przekrwieniem i owrzodzeniem	Zmiany charakterystyczne dla stopnia III oraz kruchość błony śluzowej; może współistnieć ze zwężeniem światła przełyku

kalizacji mają charakter infekcji powierzchownych i towarzyszy im często intensywny odczyn rumieniowy oraz maceracja skóry. Najczęstszym powikłaniem jest szerzenie się zakażenia w obrębie skóry krocza bądź kanału odbytu [1].

INWAZYJNA KANDYDOZA UKŁADU POKARMOWEGO

Wspólną cechą kandydoz inwazyjnych jest wnikanie komórek grzybów do naczyń krwionośnych z następczą fungemią i zajęciem innych narządów. Kandydoza inwazyjna teoretycznie może dotyczyć każdego narządu. W klasycznym podziale zaproponowanym przez Bodey i wsp. wyróżniono 4 główne formy kandydozy inwazyjnej, mogące współistnieć u jednego pacjenta: kandydemię, ostrą rozsianą kandydozę, przewlekłą rozsianą kandydozę (kandydozę wątrobowo-śledzionową), kandydozę narządową [20]. Najczęstsze wrota infekcji stanowią uszkodzone śluzówki przewodu pokarmowego i okolica zakażonych cewników naczyniowych. Kandydemia jest jedną z form kandydozy inwazyjnej i mimo że nie w każdym przypadku kandydozy rozsianej można wykazać jej obecność, uważa się, że dochodzi do niej we wszystkich postaciach rozsianych zakażeń. Zmiany charakterystyczne dla wszystkich form rozsianej kandydozy mogą lokalizować się w obrębie narządów układu pokarmowego.

Objawy kliniczne rozsianej kandydozy najczęściej nie są charakterystyczne. Należą do nich: gorączka będąca często jedynym objawem kandydozy inwazyjnej, zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*), zespół niewydolności wielonarządowej (MODS, *multiple organ dysfunction syndrome*). Wymienione objawy najczęściej występują mimo stosowanej antybiotykoterapii o szerokim spektrum. Niezależnie od objawów ogólnoustrojowych dla kandydozy rozsianej charakterystyczne jest powstawanie zmian skórnych (m.in. wysypka gruboguzkowa, grudki) i zmian w siatkówce widocznych w badaniu dna oka [21, 22]. W przebiegu ostrych postaci inwazyjnej kandydozy najczęściej dochodzi również do powstawania mikroropni (wielkości 1–5 mm), które mogą się lokalizować we wszystkich narządach. W ich tworzenie są zaangażowane między innymi granulocyty, histiocyty, komórki olbrzymie i komórki nabłonkowe. W obrębie mikroropni oprócz wymienionych komórek i mas martwiczych stwierdza się obecność za-

równo form drożdżakowatych, jak i strzępek grzybni [23]. Z kolei w przewlekłych formach kandydozy inwazyjnej tworzą się ziarniniaki, w których dominują komórki olbrzymie [24]. Zmiany narządowe powstałe w przebiegu kandydozy można uwidocznnić w badaniach obrazowych, takich jak ultrasonografia, tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny [25, 26]. Rozpoznanie kandydozy inwazyjnej powinno uwzględniać: analizę czynników ryzyka zakażeń rozsianych (patrz: „Czynniki ryzyka i rodzaje zakażeń wywołanych przez *Candida*”), objawy kliniczne i wyniki badań dodatkowych (posiewów, badań serologicznych, badań histopatologicznych i badań obrazowych). Należy również pamiętać, że w każdym przypadku potwierdzonej kandydemii leczenie powinno się rozpocząć w ciągu 24 godzin od uzyskania dodatniego wyniku posiewu [13, 27].

ZESPÓŁ NADWRAŻLIWOŚCI NA *CANDIDA* I POTENCJALNY ZWIĄZEK KOLONIZACJI GRZYBICZEJ Z INNYMI CHOROBYMI PRZEWODU POKARMOWEGO

W 1983 roku Crook i Truss stworzyli i spopularyzowali teorię dotyczącą możliwości wywoływania przez *C. albicans* zespołu objawów określanego nazwą „zespołu nadwrażliwości na *Candida*” (*Candida hypersensitivity syndrome, Candida-related complex, chronic candidiasis*) [28, 29]. Zdaniem autorów tej teorii, głównymi czynnikami nadmiernej kolonizacji grzybiczej w obrębie przewodu pokarmowego i błon śluzowych, odpowiedzialnej za występowanie zespołu, są: stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania, stosowanie doustnych leków antykoncepcyjnych, spożywanie pokarmów bogatych w drożdże i/lub cukry proste oraz ciąża. Objawy chorobowe zespołu podzielono na kilka grup:

- żołądkowo-jelitowe: pieczenie w dołku sercowym, wzdęcia, biegunka lub zaparcia;
- związane z alergią w obrębie układu oddechowego: zapalenie zatok, kichanie, świsty;
- pochwowe: nawracające epizody *Candida vaginitis* związane z klasycznymi objawami (świąd, pieczenie i obecność nieprawidłowej wydzieliny);
- menstruacyjne: zespół napięcia przedmiesiączkowego o ciężkim przebiegu i/lub nieregularne miesiączki;
- związane z ośrodkowym układem nerwowym: zaburzenia pamięci, zaburzenia koncentracji, depresja, zaburzenia lękowe;

— inne objawy układowe: zmęczenie, ból głowy i/lub rozdrażnienie.

Nie określono minimalnej liczby objawów niezbędnych do rozpoznania zespołu. W wielu przypadkach, mimo teoretycznego uzasadnienia, brakuje danych potwierdzających związek wymienionych objawów z nadmierną kolonizacją grzybiczą. Tym niemniej pojawia się rosnąca liczba doniesień wskazujących na możliwość wywoływania objawów chorobowych przez antygeny i produkty metabolizmu *Candida*, kolonizujących przewód pokarmowy w określonych grupach pacjentów. Jedną z tych grup są pacjenci z celiakią, u których potencjalny związek początku choroby z kolonizacją *Candida albicans* może wynikać z podobieństwa sekwencji aminokwasów jednego z białek ściany komórkowej grzyba (HWP1, *hyphal wall protein 1*) do sekwencji zawartych w α - i γ -gliadynie, będących epitopami limfocytów T. Co więcej, białko HWP1 (odpowiadające za adhezję *Candida* do komórek nabłonków) stanowi substrat transglutaminazy tkankowej, która podobnie jak składowe endomysium, może tworzyć z nim wiązania kowalencyjne. W efekcie *Candida* może pełnić funkcję adjuwantową, stymulując wytwarzanie przeciwciał przeciwko HWP1 i glutenowi oraz autoprzeciwciał przeciwko transglutaminazie i endomysium [30]. Barclay i wsp. w grupie 19 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna wykazali z kolei, że istnieje możliwość nasilania aktywności choroby (określanej za pomocą indeksu aktywności choroby Crohna [CDAI, *Crohn's disease activity index*]) przez drożdże zawarte w spożywanych pokarmach. W przeprowadzonym badaniu autorzy zauważyli ponadto, że istnieje związek między wytwarzeniem przeciwciał prze-

ciwko drożdżom a wyższymi wartościami CDAI [31]. Postulowana przez niektórych autorów możliwość wywoływania reakcji zapalnej przez *Candida* kolonizujące przewód pokarmowy wynika z kilku obserwacji. Niektóre gatunki *Candida* wytwarzają proteazę zdolną do degradowania immunoglobulin SIgA, IgA1 i IgA2 [32]. Aktywność tej proteazy indukuje odpowiedź ze strony limfocytów B. Innym mechanizmem nasilania reakcji zapalnej przez *Candida* jest pobudzanie mastocytów do wytwarzania histaminy i prostaglandyny E2 pod wpływem glikoprotein zawartych w ścianie grzyba i alkoholu wytwarzanego przez drożdżaki [33, 34]. W badaniu przeprowadzonym przez Petitpierre i wsp. obejmującym 24 pacjentów wykazano również, że obecność grzybów z rodzajów *Candida* u pacjentów z atopią może się wiązać z występowaniem objawów zespołu jelita drażliwego [35].

LECZENIE ZAKAŻEŃ WYWOŁANYCH PRZEZ GRZYBY Z RODZAJU *CANDIDA*

Zgodnie z wytycznymi *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) z 2009 roku sposób leczenia kandydozy zależy od formy i lokalizacji zakażenia, gatunku grzyba wywołującego zakażenie (tab. 2) oraz czynników predysponujących do wystąpienia zakażenia (pacjenci z neutropenią i bez neutropenii). W leczeniu należy uwzględnić również stan kliniczny pacjenta oraz informacje o wcześniej stosowanych lekach przeciwgrzybiczych. W sytuacji gdy czynnik etiologiczny kandydozy nie jest dokładnie zidentyfikowany, w wyborze leku pomocne mogą być dane epidemiologiczne z danego ośrodka i informacje o wynikach posiewów pobranych z innych lokalizacji. Rodzaj

Tabela 2. Wrażliwość grzybów z rodzaju *Candida* na najczęściej stosowane leki przeciwgrzybicze [13]

	Am-B	Flukonazol	Itrakonazol	Worykonazol	Posakonazol	Echinokandyny	Flucytozyna
<i>Candida albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S/R	S
<i>Candida krusei</i>	S/I	S-DD/R	S-DD/R	S	S	S	I/R
<i>Candida glabrata</i>	S/I	S-DD/R	S-DD/R	S-DD/R	S-DD/R	S	S
<i>Candida lusitanae</i>	S/R	S	S	S	S	S	S

Am-B — amfoterycyna B; S — wrażliwość; R — oporność; I — wrażliwość pośrednia; S-DD — wrażliwość zależna od dawki leku

Tabela 3. Leczenie kandydozy błon śluzowych przewodu pokarmowego; na podstawie wytycznych *Infectious Diseases Society of America* [13]

Sytuacja kliniczna	Leczenie
Kandydoza jamy ustnej i gardła	<p>Leczenie I rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> nystatyna zawiesina 100 000 j./ml — 4 × dziennie 4–6 ml lub pastylki po 200 000 j. — 4 × dziennie 1 pastylka (B-II)* flukonazol kapsułki po 100–200 mg — 1 × dziennie 1 kapsułka (A-I)* <p>Leczenie II rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> worykonazol tabletki po 200 mg — 2 × dziennie 1 tabletka (B-II)* kaspofungina roztwór do infuzji i.v. — 70 mg 1 × dziennie pierwszego dnia, później 50 mg 1 × dziennie (B-II) <p>Czas trwania leczenia — najczęściej 7–14 dni</p>
Kandydoza przełyku	<p>Leczenie I rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> flukonazol kapsułki po 200 mg — 1 × dziennie 1–2 kapsułki (A-I)* kaspofungina roztwór do infuzji i.v. — 70 mg 1 × dziennie pierwszego dnia, później 50 mg 1 × dziennie (B-II)* AmB-d roztwór do infuzji i.v. — 0,3–0,7 mg/kg/dobę (B-II)* <p>Leczenie II rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> worykonazol tabletki po 200 mg — 2 × dziennie 1 tabletka (A-III)* <p>Czas trwania leczenia — najczęściej 14–21 dni</p>

AmB-d — dezoksycholan amfoterycyny B; *Siła zalecenia: A — duża siła zalecenia, dostępne wystarczające dane popierające wytyczne; B — średnia siła zalecenia; C — słaba siła zalecenia. Jakość danych: I — dane pochodzące z ≥ 1 właściwie kontrolowanego, randomizowanego badania; II — dane pochodzące z ≥ 1 właściwie zaprojektowanego badania, bez randomizacji; z badania kohortowego lub badania kliniczno-kontrolnego (najlepiej z > 1 ośrodków) lub ewidentne dowody pochodzące z niekontrolowanych badań; III — dane powstałe na podstawie opinii ekspertów, doświadczeń klinicznych, badań opisowych, raportów grup ekspertów; i.v. — dożylnie

i dawkowanie preparatów stosowanych w poszczególnych formach kandydozy przedstawiono w tabelach 3–5.

Kandydoza jamy ustnej i gardła

W zakażeniach jamy ustnej i gardła o łagodnym przebiegu wskazane jest zastosowanie preparatów o działaniu miejscowym (nystatyna, klotrimazol). Flukonazol jest zalecany w zakażeniach o średnim i ciężkim przebiegu. W przypadku odpornej kandydozy można stosować itraconazol, worykonazol, posakonazol lub amfoterycynę B (AmB) w formie zawiesiny [13].

Kandydoza przełyku

W przypadku kandydozy przełyku preferuje się flukonazol w formie doustnej. Przy złej tolerancji preparatu doustnego lek można podawać w postaci dożylnej. W cięższych przypadkach leczenie można rozpocząć od podawania echinokandyn lub dezoksycholan amfoterycyny B (AmB-d). Alternatywą w przypadku odpornej kandydozy jest itraconazol, posakonazol lub worykonazol [13].

Przewlekła rozsiana kandydoza (kandydoza wątrobowo-śledzionowa)

Leczenie tej formy inwazyjnej kandydozy trwa z reguły do kilku miesięcy. Powinno się je kontynuować aż do ustąpienia zmian patologicznych i przez cały okres stosowania leczenia immunosupresyjnego. U pacjentów w bardzo ciężkim stanie ogólnym leczenie należy rozpocząć od podawania AmB. Zastąpienie AmB flukonazolem jest najczęściej możliwe po kilku tygodniach leczenia, po ustabilizowaniu stanu pacjenta. Alternatywą dla AmB w przypadku odpornej kandydozy są echinokandyny [13].

Kandydemia u pacjentów z i bez neutropenii

W większości przypadków u pacjentów z neutropenią preferuje się echinokandyny lub LFAmB (*lipid formulation AmB*). Flukonazol można stosować u pacjentów z neutropenią nie będących w ciężkim stanie ogólnym, u których wcześniej nie stosowano azoli.

W wielu przypadkach u chorych bez neutropenii leczenie można rozpocząć od

Tabela 4. Leczenie kandydozy inwazyjnej na podstawie wytycznych *Infectious Diseases Society of America* [13]

Sytuacja kliniczna	Leczenie
Kandydemia u pacjentów z neutropenią	<p>Leczenie I rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kaspofungina roztwór do infuzji <i>i.v.</i> — 70 mg 1 × dziennie pierwszego dnia, później 50 mg 1 × dziennie (A-II)* • LFAmB roztwór do infuzji <i>i.v.</i> — 3–5 mg/kg/dobę (A-II)* <p>Wybór leku uzależniony jest od gatunku grzyba</p> <p>Leczenie II rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • flukonazol roztwór do infuzji <i>i.v.</i> — 800 mg 1 × dziennie pierwsza dawka, później 400 mg 1 × dziennie (B-III)* • worykonazol roztwór do infuzji <i>i.v.</i> — 400 mg 2 × dziennie (dwie pierwsze dawki), później 200 mg 2 × dziennie (B-III)* <p>Czas trwania leczenia — leczenie należy kontynuować przez 14 dni od momentu uzyskania ujemnych wyników posiewów krwi i po ustąpieniu objawów klinicznych kandydemii</p>
Kandydemia u pacjentów bez neutropenii	<p>Leczenie I rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • flukonazol roztwór do infuzji <i>i.v.</i> — 800 mg 1 × dziennie pierwsza dawka, później 400 mg 1 × dziennie (A-I)* • kaspofungina roztwór do infuzji <i>i.v.</i> — 70 mg 1 × dziennie pierwszego dnia, później 50 mg 1 × dziennie (A-I)* <p>Wybór leku uzależniony jest od gatunku grzyba</p> <p>Leczenie II rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LFAmB roztwór do infuzji <i>i.v.</i> — 3–5 mg/kg/dobę (A-I)* • worykonazol roztwór do infuzji <i>i.v.</i> — 400 mg 2 × dziennie (dwie pierwsze dawki) później 200 mg 2 × dziennie (A-I)* <p>Czas trwania leczenia — leczenie należy kontynuować przez 14 dni od momentu uzyskania ujemnych wyników posiewów krwi i po ustąpieniu objawów klinicznych kandydemii</p>
Przewlekła rozsiana kandydoza (kandydoza wątrobowo-śledzionowa)	<p>Leczenie I rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • flukonazol roztwór do infuzji <i>i.v.</i> — 400 mg 1 × dziennie u pacjentów stabilnych hemodynamicznie (A-III)* • LFAmB roztwór do infuzji <i>i.v.</i> — 3–5 mg/kg/dobę u pacjentów w bardzo ciężkim stanie ogólnym (A-III)*, po uzyskaniu poprawy klinicznej — flukonazol (B-III)* <p>Leczenie II rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • echinokandyny przez kilka tygodni, później flukonazol (B-III)* <p>Czas trwania leczenia — najczęściej do kilku miesięcy</p>

LFAmB — lipidowe formy amfoterycyny B; *Siła zalecenia: A — duża siła zalecenia, dostępne wystarczające dane popierające wytyczne; B — średnia siła zalecenia; C — słaba siła zalecenia. Jakość danych: I — dane pochodzące z ≥ 1 właściwie kontrolowanego, randomizowanego badania; II — dane pochodzące z ≥ 1 właściwie zaprojektowanego badania, bez randomizacji; z badania kohortowego lub badania kliniczno-kontrolnego (najlepiej z > 1 ośrodka) lub ewidentne dowody pochodzące z niekontrolowanych badań; III — dane powstałe na podstawie opinii ekspertów, doświadczeń klinicznych, badań opisowych, raportów grup ekspertów; *i.v.* — dożylnie

podawania flukonazolu. U pacjentów bez neutropenii w średniociężkim i ciężkim stanie ogólnym oraz pacjentów, u których wcześniej stosowano azole, zaleca się echinokandyny. Po początkowym leczeniu echinokandynami często kontynuuje się leczenie z zastosowaniem flukonazolu. Stosowanie worykonazolu zarówno u pacjentów z, jak i bez neutropenii jest wskazane w sytuacjach, gdy trzeba dodatkowych działań przeciwko grzybom pleśniowym.

W każdym przypadku kandydemii należy rozważyć usunięcie cewników wewnętrznych. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badanie okulistyczne w poszukiwaniu zmian w siatkówce [13].

Leczenie empiryczne kandydozy inwazyjnej u pacjentów z i bez neutropenii

W większości przypadków u pacjentów z neutropenią włącza się empiryczną terapię

Tabela 5. Leczenie empiryczne u pacjentów z podejrzeniem kandydozy inwazyjnej na podstawie wytycznych *Infectious Diseases Society of America* [13]

Sytuacja kliniczna	Leczenie
Podejrzenie kandydozy inwazyjnej u pacjenta z neutropenią	<p>Leczenie I rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> LFAmB roztwór do infuzji <i>i.v.</i> — 3–5 mg/kg/dobę (A-I)* kaspofungina roztwór do infuzji <i>i.v.</i> — 70 mg pierwsza dawka, później 50 mg/dobę (A-I)* worykonazol roztwór do infuzji <i>i.v.</i> — 400 mg 2 × dziennie (dwie pierwsze dawki), później 200 mg 2 × dziennie (B-I)* <p>Leczenie II rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> flukonazol roztwór do infuzji <i>i.v.</i> — 800 mg 1 × dziennie (pierwsza dawka), później 400 mg 1 × dziennie (B-I)*
Podejrzenie kandydozy inwazyjnej u pacjenta bez neutropenii	<p>Leczenie I rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> takie jak w przypadku kandydemii; preferowane są echinokandyny lub flukonazol (B-III)* <p>Leczenie II rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> LFAmB roztwór do infuzji <i>i.v.</i> — 3–5 mg/kg/dobę lub AmB-d roztwór do infuzji <i>i.v.</i> — 0,5–1 mg/kg/dobę (B-III)*

LFAmB — lipidowe formy amfoterycyny B, AmB-d — dezoksycholan amfoterycyny B; *Siła zalecenia: A — duża siła zalecenia, dostępne wystarczające dane popierające wytyczne; B — średnia siła zalecenia; C — słaba siła zalecenia. Jakość danych: I — dane pochodzące z ≥ 1 właściwie kontrolowanego, randomizowanego badania; II — dane pochodzące z ≥ 1 właściwie zaprojektowanego badania, bez randomizacji; z badania kohortowego lub badania kliniczno-kontrolnego (najlepiej z > 1 ośrodka) lub ewidentne dowody pochodzące z niekontrolowanych badań; III — dane powstałe na podstawie opinii ekspertów, doświadczeń klinicznych, badań opisowych, raportów grup ekspertów; *i.v.* — dożylnie

przeciwgrzybiczą po 4 dniach utrzymującej się gorączki mimo stosowania antybiotyków. Moment włączenia i wybór formy leczenia uzależnione są również od: narażenia na czynniki ryzyka zakażeń inwazyjnych, wyników badań serologicznych i wyników posiewów pobranych z niejałowych miejsc (np. błon śluzowych i skóry). Nie należy stosować azoli u pacjentów, u których wcześniej stosowano je w profilaktyce inwazyjnej grzybicy. U pacjentów w średniociężkim i ciężkim stanie i/lub pacjentów, u których wcześniej stosowano azole zalecanymi lekami są echinokandyny. Czas trwania leczenia nie jest dokładnie określony [13].

Profilaktyka zakażeń wywołanych przez *Candida*

Stosowanie profilaktyki zakażeń wywołanych przez *Candida* zaleca się jedynie w kilku ściśle określonych sytuacjach klinicznych. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, profilaktykę inwazyjnych zakażeń wywołanych przez *Candida* należy stosować u: biorców przeszczepów narządowych w okresie 7–14 dni od transplantacji, chorych z neutropenią indukowaną przez chemioterapię oraz chorych z neutropenią po przeszczepieniu komórek macierzystych. W tych grupach zaleca się stosowanie flukonazolu w dawce 200–400 mg/dobę, alternatywę sta-

nowią: itraconazol, posakonazol lub echinokandyny [13].

Leczenie „zespołu nadwrażliwości na *Candida*”

Najczęściej proponowane strategie leczenia „zespołu nadwrażliwości na *Candida*” obejmują zalecenia dietetyczne (uwzględniające głównie eliminację cukrów prostych, drożdży i antygenów grzybów) oraz stosowanie leków przeciwgrzybiczych (najczęściej nystatyny). Należy przy tym zdecydowanie podkreślić, że nie stworzono do tej pory żadnych oficjalnych wytycznych postępowania u pacjentów z podejrzeniem „zespołu nadwrażliwości na *Candida*”. Pomijając fakt, że wielu autorów poddaje w wątpliwość istnienie tego zespołu, brak jednoznacznego schematu postępowania wynika między innymi z niewystarczającej liczby dużych kontrolowanych badań klinicznych, oceniających poszczególne strategie rozpoznawania i leczenia. Co więcej, wyniki przeprowadzonych do tej pory badań nie są jednoznaczne, bądź budzą wątpliwości ze względu na zastosowaną metodę. I tak na przykład w badaniu przeprowadzonym przez Weig i wsp., w którym oceniano wpływ diety bogatej w cukry proste na ilość drożdżaków w płwocinie i próbkach kału, nie wykazano istotnego wpływu zastosowanej diety na intensywność kolonizacji grzybiczej [8]. Wynik tego

badania przeczy wcześniejszym doniesieniom, w których zwracano uwagę na możliwość przerostu grzybów w jelicie pod wpływem diety bogatej w węglowodany [36]. Spośród badań oceniających wpływ leczenia nystatyną pacjentów z „zespołem nadwrażliwości na *Candida*”, najczęściej cytowane są dwie prace [37, 38]. W pierwszej z nich Dismukes i wsp. zbadali 42 pacjentki z kandydozą pochwy i zespołem objawów układowych obejmującym: przewlekłe zmęczenie, napięcie przedmiesiączkowe, depresję i objawy ze strony układu pokarmowego. Stwierdzili oni, że nystatyna nie powodowała zmniejszenia nasilenia objawów układowych i psychologicznych w większym stopniu niż placebo. Z kolei w drugim badaniu, przeprowadzonym w Norwegii, w którym brało udział 120 pacjentów z objawami „zespołu zależnego od grzybów”, wyłonionych z grupy 1620 ochot-

ników na podstawie specjalnie zaprojektowanego formularza, Santelmann i wsp. wykazali statystycznie znamienne zmniejszenie nasilenia dolegliwości (oceniane na podstawie kwestionariusza uwzględniającego 45 objawów) w wyniku leczenia nystatyną w porównaniu z placebo oraz placebo i dietą ($p < 0,003$). Największą poprawę odnotowano dla objawów związanych z ośrodkowym układem nerwowym (m.in. zmęczenie, częste zmiany nastroju, ataki lęku, osłabienie pamięci, depresja). W kilku innych małych badaniach wykazano, że zastosowanie leków przeciwgrzybiczych u pacjentów z biegunką po antybiotykoterapii i wzmożoną kolonizacją grzybiczą (wykazaną w ilościowym badaniu kału w kierunku *Candida*) w większości przypadków przynosiło korzystny efekt [39, 40]. Wyniki tych prac wskazują na potrzebę dalszych badań dotyczących omawianego zagadnienia.

Piśmiennictwo

1. Edwards J.E. Jr. *Candida* species. W: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (red.). Mandell, Bennett, & Dolin: principles and practice of infectious diseases, 6th ed. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia 2005; 2939–2957.
2. Benoit D., Decruyenaere J., Vandewoude K. i wsp. Management of candidal thrombophlebitis of the central veins: case report and review. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 26: 393–397.
3. Enoch D.A., Ludlam H.A., Brown N.M. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. *J. Med. Microbiol.* 2006; 55: 809–818.
4. Vaquez J.A., Sobel J.D. Candidiasis. W: Dismukes W.E., Pappas P.G., Sobel J.D. (red.). Clinical mycology. Oxford University Press, New York 2003; 143–187.
5. Cassone A. Fungal vaccines: real progress from real challenges. *Lancet Infect. Dis.* 2008; 8: 114–124.
6. Bernhardt H., Knoke M. Mycological aspects of gastrointestinal microflora. *Scand. J. Gastroenterol.* 1997; 32 (supl. 222): 102–106.
7. Kennedy M.J., Volz P.A. Ecology of *Candida albicans* gut colonisation: inhibition of *Candida* adhesion, colonisation, and dissemination from the gastrointestinal tract by bacterial antagonism. *Infect. Immun.* 1985; 49: 654–663.
8. Weig M., Werner E., Frosh M., Kasper H. Limited effect of refined carbohydrate dietary supplementation on colonization of the gastrointestinal tract of healthy subjects by *Candida albicans*. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 69: 1170–1173.
9. Vojdani A., Rahimian P., Kalhor H., Mordechai E. Immunological cross reactivity between *Candida albicans* and human tissue. *J. Clin. Lab. Immunol.* 1996; 48: 1–15.
10. Vartivarian S.E. Virulence properties and nonimmune pathogenic mechanisms of fungi. *Clin. Infect. Dis.* 1992; 14 (supl. 1): 30–36.
11. Triebel T., Grillhosi B., Kacani L. i wsp. Importance of the terminal complement components for immune defence against *Candida*. *Int. J. Med. Microbiol.* 2003; 292: 527–536.
12. Lilic D., Gravenor I. Immunology of chronic mucocutaneous candidiasis. *J. Clin. Pathol.* 2001; 54: 81–83.
13. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D. i wsp. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Diseases* 2009; 48: 503–535.
14. Geisinger K.R. Endoscopic biopsies and cytologic brushings of the esophagus are diagnostically complementary. *Am. J. Clin. Pathol.* 1995; 103: 295–299.
15. Bonacini M., Laine L., Gal A.A. i wsp. Prospective evaluation of blind brushing of the esophagus for *Candida* esophagitis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am. J. Gastroenterol.* 1990; 85: 385–389.
16. Lehner T. Classification and clinico-pathological features of *Candida* infections in the mouth. W: Winner H.L., Hurley R. (red.). Symposium on *Candida* infections. Churchill Livingstone, Edinburgh 1966; 119–137.
17. Silverstein F.E., Tytgat G.N.J., Nowak A. (red. wyd. pol.). Endoskopia przewodu pokarmowego. Atlas. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 1998.
18. Staib P., Kretschmar M., Nichterlein T. i wsp. Differential activation of a *Candida albicans* virulence gene family during infection. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2000; 97: 6102–6107.
19. Edward L.L., Feldman M. Gastritis and other gastropathies. W: Feldman M., Friedman L.S., Sleisenger M.H. (red.). Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease, 7th ed. Elsevier Science, Philadelphia 2002; 810–827.
20. Bodey G.P., Anaissie E.J., Edwards J.E. Definitions of *Candida* infections. W: Bodey G.P. (red.). Candidiasis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Raven Press Ltd., New York 1993; 407–408.
21. Bouza E., Cobo-Soriano R., Rodriguez-Creixems M. i wsp. A prospective search for ocular lesions in hospitalized patients with significant bacteremia. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30: 306–312.
22. Krishna R., Amuh D., Lowder C. Y. i wsp. Should all patients with candidaemia have an ophthalmic examination to rule out ocular candidiasis? *Eye* 2000; 14: 30–34.

23. Bernhardt H.E., Orlando J.C., Benfield J.R. i wsp. Disseminated candidiasis in surgical patients. Surg. Gynecol. Obstet. 1972; 134: 819–825.
24. Bodey G.P., Luna M.A. Disseminated candidiasis in patients with acute leukemia: two diseases? Clin. Infect. Dis. 1998; 27: 238.
25. Gorg C., Weide R., Schwert W.B. i wsp. Ultrasound evaluation of hepatic and splenic microabscesses in the immunocompromised patient: sonographic patterns, differential diagnosis, and follow-up. J. Clin. Ultrasound 1994; 22: 525–529.
26. Semelka R.C., Shoenut J.P., Greenberg H.M. i wsp. Detection of acute and treated lesions of hepatosplenic candidiasis: comparison of dynamic contrast-enhanced CT and MR imaging. J. Magn. Reson. Imaging 1992; 2: 341–345.
27. Rex J. H., Walsh T.J., Anaissie E. A. Fungal infections in iatrogenically compromised hosts. Adv. Intern. Med. 1998; 43: 321–371.
28. Crook W. G. The yeast connection: a medical breakthrough. Professional Books, Jackson, Tennessee 1983.
29. Truss C. O. The missing diagnosis. Ala, Birmingham 1983.
30. Nieuwenhuizen W.F., Pieters R.H., Knippels L.M. i wsp. Is *Candida albicans* a trigger for the onset of coeliac disease? Lancet 2003; 361: 2152–2154.
31. Barclay G.R., McKenzie H., Pennington J. i wsp. The effect of dietary yeast on the activity of stable chronic Crohn's disease. Scand. J. Gastroenterol. 1992; 27: 196–200.
32. Reinholdt J., Krogh P., Holmstrup P. Degradation of IgA1, IgA2, and S-IgA by *Candida* and *Torulopsis* species. Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.C 1987; 95: 265–274.
33. McLaren Howard J. Intestinal dysbiosis. Complement. Ther. Med. 1993; 1: 153–157.
34. Romani L., Bistoni F., Puccetti P. Initiation of T-helper cell immunity to *Candida albicans* by IL-12: the role of neutrophils. Chem. Immunol. 1997; 68: 110–135.
35. Petitpierre M., Gumowski P., Girard J.P. Irritable bowel syndrome and hypersensitivity to food. Ann. Allergy 1985; 54: 538–540.
36. Larmas M., Makinen K.K., Scheinin A. Turku sugar studies: an intermediate report on the effect of sucrose, fructose and xylitol diets on the numbers of salivary *Lactobacilli*, *Candida* and *Streptococci*. Acta Odontol. Scand. 1974; 32: 423–433.
37. Dismukes W.E., Wade J.S., Lee J.Y. i wsp. A randomised, double-blind trial of nystatin therapy for the candidiasis hypersensitivity syndrome. N. Engl. J. Med. 1990; 323: 1717–1723.
38. Santelmann H., Laerum E., Roennevig J., Fagertun H.E. Effectiveness of nystatin in polysymptomatic patients. A randomized, double-blind trial with nystatin versus placebo in general practice. Fam. Pract. 2001; 18: 258–265.
39. Levine J., Dykoski R.K., Janoff E.N. *Candida*-associated diarrhea: a syndrome in search of credibility. Clin Infect. Dis. 1995; 21: 881–886.
40. Sappington T.S., McCarten W.G., Hartmann C.L. *Diarrhoea* and *Candida albicans* infestation of the colon. Med. Ann. Dist. Columbia 1963; 32: 48–58.